

PERAN VARIASI GEN FTO PADA OBESITAS

Citra Maharani, Anggelia Puspasari

Bagian Biokimia, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

Email : citramaharani.dr@gmail.com

ABSTRACT

Genetic factors contribute to the incidence of obesity. Genetic variations in genes involved in appetite regulation, energy expenditure, fat cell differentiation and lipid metabolism play a role in obesity. Population genetic studies have identified that FTO gene variations in the first intron have a strong association with an increase in Body Mass Index (BMI). FTO gene variations are also associated with an increase in body fat composition, metabolite parameters, as well as metabolic abnormalities related to obesity such as type 2 diabetes mellitus (DM). FTO gene variations involve other genes that play a role in the process of regulating food intake and energy expenditure, which underlies the increase in body fat.

Keywords: *genetic variation, fat mass and obesity associated, FTO, first intron, obesity, body mass index, BMI*

ABSTRAK

Faktor genetik memberikan kontribusi terhadap kejadian obesitas. Adanya variasi genetik pada gen yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan, pengeluaran energi, diferensiasi sel lemak dan metabolisme lipid berperan dalam terjadinya obesitas. Studi genetik populasi mengidentifikasi bahwa variasi gen *Fat Mass and Obesity-associated* (FTO) pada intron pertama memiliki hubungan yang kuat dengan peningkatan Indeks Massa Tubuh (IMT). Variasi gen FTO juga berhubungan dengan peningkatan komposisi lemak tubuh dan parameter metabolit, serta kelainan metabolik terkait obesitas seperti Diabetes Mellitus (DM) tipe 2. Adanya interaksi antara variasi gen FTO dengan gen target lain menjelaskan mekanisme terjadinya fenotip obesitas. Variasi gen FTO melibatkan gen lain yang berperan dalam proses pengaturan asupan makan dan pengeluaran energi sehingga mendasari terjadinya peningkatan lemak tubuh.

Kata kunci: *variasi genetik, fat mass and obesity associated, FTO, intron pertama, obesitas, indeks massa tubuh, IMT*

PENDAHULUAN

Gen FTO diidentifikasi sebagai gen yang berpengaruh dengan kejadian obesitas menurut *Genome-Wide Association Studies* (GWAS).¹ Sejak diklaim pertama kali pada tahun 2007 bahwa variasi gen FTO pada intron pertama menunjukkan hubungan yang sangat signifikan dengan obesitas pada populasi Eropa, banyak peneliti yang melakukan penelitian serupa pada berbagai populasi termasuk populasi di Asia. Studi populasi genetik melaporkan adanya hubungan antara variasi gen FTO dengan IMT, komposisi lemak tubuh, parameter metabolit serta kelainan metabolik terkait obesitas.¹⁻⁴ Hasil studi mengenai variasi gen FTO ini pun bervariasi antar populasi.

Mekanisme yang mendasari variasi gen FTO dengan kejadian obesitas belum diketahui secara pasti, namun beberapa studi fungsional telah dilakukan untuk menjelaskan hal tersebut. Variasi gen FTO pada intron pertama melibatkan gen target lain yang terlibat dalam pengaturan asupan makanan di otak dan proses pengeluaran energi.^{5,6}

Artikel ini memaparkan mengenai latar belakang identifikasi gen FTO, biologi gen FTO dan mekanisme yang diduga mendasari sebab terjadinya obesitas terkait variasi gen FTO yang dihimpun dari berbagai kepustakaan.

PEMBAHASAN

Latar belakang gen FTO

Gen FTO pertama kali teridentifikasi pada percobaan mutagenesis tikus. Pada percobaan tersebut menghasilkan deleksi 1.6 megabase pada kromosom 8 tikus, dan diketahui menyebabkan gangguan

perkembangan embrio. Individu heterozigot mampu bertahan hidup namun mengalami abnormalitas morfologi, seperti menyatunya jari dan hiperplasia timus. Sedangkan individu homozigot mengalami gangguan perkembangan yang lebih berat hingga kematian saat berada dalam kandungan. Pada studi ini tidak dilaporkan adanya kaitan dengan adipositas maupun peningkatan berat badan.⁷

Tahun 2007, sejumlah peneliti melakukan kajian genetik pada populasi Eropa. Studi ini melibatkan 38.759 subyek dan mengidentifikasi bahwa varian umum gen FTO (rs9939609) yang terletak pada intron pertama memiliki hubungan yang sangat bermakna dengan DM tipe 2 (OR = 1.27; 95% CI = 1.16 to 1.37; $P = 5 \times 10^{-8}$). Hubungan antara varian gen FTO dengan DM tipe 2 ini dipengaruhi oleh Indeks Massa Tubuh (IMT). Setelah IMT dikendalikan, hubungan antara varian gen FTO dan DM tipe 2 menghilang (OR = 1.03; 95% CI = 0.96 to 1.10; $P = 0.44$). Individu homozigot pembawa alel A pada varian gen FTO rs9939609 memiliki IMT yang lebih tinggi dibandingkan individu heterozigot.¹

Studi populasi berikutnya mengkaji hubungan antara variasi gen FTO dengan IMT. Varian gen FTO rs9930506 menunjukkan hubungan yang paling bermakna dengan IMT ($P = 8.6 \times 10^{-7}$), lingkaran panggul ($P = 3.4 \times 10^{-8}$) dan berat badan ($P = 9.1 \times 10^{-7}$). Individu homozigot pembawa alel risiko G pada varian gen FTO rs9930506 memiliki IMT yang lebih tinggi dibandingkan homozigot pembawa alel *wild-type*.⁸ Kedua studi ini menunjukkan kesamaan bahwa variasi gen FTO pada intron pertama memiliki hubungan yang bermakna

dengan obesitas, sehingga gen FTO diidentifikasi sebagai salah satu gen berperan dalam kejadian obesitas.

Variasi gen FTO pada intron pertama

Gen FTO pada manusia terletak pada kromosom 16q12.2, terdiri dari 9 exon yang membentang sepanjang 417,979 *base pairs* (bp).⁶ Penelitian mengenai variasi gen FTO tidak hanya menganalisis hubungan dengan massa lemak tubuh, namun juga terhadap parameter metabolit, komposisi lemak tubuh dan kelainan metabolik yang timbul terkait obesitas. Variasi gen FTO pada intron pertama antara lain rs9939609, rs1421085, rs17817449, rs9939973, rs1121980 dan rs8050136.^{6,9} Varian gen FTO ini berada dalam satu kluster di intron pertama gen FTO. Semua varian gen FTO yang diidentifikasi GWAS memiliki *linkage disequilibrium* (LD) sebesar $r^2 > 0.80$, menandakan alel-alel tersebut saling berkorelasi satu sama lain, sehingga memiliki level signifikansi yang hampir sama terhadap obesitas.¹⁰

Studi pada populasi dewasa di Jepang menggunakan rancangan penelitian kasus-kontrol menganalisis hubungan 15 varian gen FTO (termasuk rs9939609) dengan obesitas dan parameter metabolit. Terdapat hubungan antara seluruh varian gen FTO dengan obesitas, namun rs1558902 merupakan varian gen FTO yang memiliki hubungan paling bermakna dengan obesitas (OR = 1.41; 95% CI = 1.22 to 1.62; $P = 4.1 \times 10^{-6}$), namun tidak terdapat hubungan dengan parameter metabolit seperti total kolesterol, trigliserid, *high-density lipoprotein cholesterol* (HDL-C), kadar glukosa plasma dan Hemoglobin A1c.² Hasil ini berbeda

dengan studi yang dilakukan pada populasi Han Cina. Pada studi tersebut tidak menunjukkan adanya hubungan bermakna antara varian gen FTO rs9939609 dengan obesitas, demikian juga dengan rs8050136 dan rs9930506.³ Pada populasi Pakistan, rs9939609 menunjukkan hubungan bermakna dengan lingkar pinggang, kadar glukosa plasma puasa, *Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR) dan insulin plasma.⁴ Namun, hubungan tersebut tidak ditemukan pada populasi di Indonesia ($p > 0.05$).¹¹

Analisis varian gen FTO terhadap komposisi lemak tubuh menunjukkan hubungan bermakna antara rs1558902 dan rs1421085 dengan peningkatan IMT ($P = 3.9 \times 10^{-3}$ dan 3.9×10^{-3}), area lemak visceral ($P = 0.045$ dan 0.04) dan area lemak subkutan ($P = 2.7 \times 10^{-3}$ dan 2.3×10^{-3}) pada populasi Jepang.¹²

Peran FTO sebagai demetilase asam nukleat pada adipogenesis

Protein FTO terdiri dari lipatan *double-stranded beta-helix*. Struktur ini serupa dengan sisi pengikatan Fe(II) dan 2-Oxoglutarate (2OG) pada enzim *Fe(II) and 2OG oxygenase* yaitu katalisator reaksi oksidatif pada berbagai substrat menggunakan besi non heme sebagai *co-factor* dan 2OG sebagai *co-substrate*. Lipatan *double-stranded beta-helix* pada protein FTO mengandung empat karakteristik residu dari sisi pengikatan Fe(II) dan 2OG. Kemiripan struktur antara protein FTO dengan sisi pengikatan Fe(II) dan 2OG pada enzim 2OG *oxygenase* menyebabkan protein FTO memiliki aktivitas serupa dengan enzim 2OG *oxygenase*

yaitu dapat mengkatalisis demetilasi asam nukleat.¹³

Aktivitas demetilasi oleh protein FTO diperlukan dalam proses adipogenesis yaitu proses diferensiasi preadiposit menjadi sel lemak matur. Protein FTO dapat mendemetilasi *N*⁶-methyladenosine (m⁶A) pada RNA. Peningkatan ekspresi FTO pada sel kultur preadiposit 3T3-L1 yang berasal dari tikus dapat meningkatkan proses adipogenesis yang diikuti penurunan kadar m⁶A pada sel kultur. Proses diferensiasi preadiposit ini dimediasi oleh *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma* (PPAR γ). Percobaan *knock-down* gen FTO menggunakan *small interfering Ribonucleic Acid* (siRNA) pada sel kultur preadiposit 3T3-L1 menyebabkan penurunan diferensiasi preadiposit yang diikuti dengan penurunan kadar mRNA PPAR γ dan CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha (C/EBP α) yang merupakan regulator transkripsi utama pada proses adipogenesis.¹⁴

Mekanisme fungsional gen FTO terkait asupan makanan dan pengeluaran energi

Secara umum, hubungan antara obesitas dengan variasi gen FTO dipengaruhi oleh perubahan ekspresi maupun fungsi FTO dalam mengontrol metabolisme. Berdasarkan hasil studi fungsional, adanya interaksi antara variasi gen FTO dengan gen target lain yang terlibat dalam proses pengaturan asupan makan dan pengeluaran energi mendasari terjadinya obesitas.⁵⁻⁶

Ekspresi FTO diketahui paling banyak terdapat di otak, terutama di hipotalamus yang merupakan regio pada otak yang berperan

penting dalam regulasi keseimbangan energi dan pengaturan nafsu makan yaitu pada nukleus arkuata,¹⁵ nukleus paraventrikular, nukleus dorsomedial dan nukleus ventromedial.¹³ Percobaan yang dilakukan pada mencit dan tikus untuk mengetahui ekspresi mRNA FTO terhadap status nutrisi diperoleh hasil yang berbeda. Percobaan pada mencit menunjukkan terjadinya penurunan ekspresi mRNA FTO secara signifikan di hipotalamus pada saat puasa.¹³ Penurunan ekspresi FTO ini menyebabkan peningkatan keinginan makan dan mendasari terjadinya obesitas terkait variasi gen FTO.¹⁵ Percobaan pada tikus puasa menunjukkan peningkatan regulasi FTO di hipotalamus sehingga menghasilkan kadar protein FTO yang tinggi. Ekspresi FTO pada tikus memiliki korelasi negatif yang kuat dengan *Galanin-Like Peptide* (GALP) yang disintesis pada nukleus arkuata yang bersifat oreksigenik.¹⁶

Interaksi gen FTO dengan gen target lain ditunjukkan pada studi fungsional varian gen FTO rs8050136. Alel risiko gen FTO rs8050136 mempengaruhi ekspresi gen *Retinitis Pigmentosa GTPase Regulator-Interacting Protein-1 like* (RPGRIP1L) yang berperan dalam proses pengaturan nafsu makan. Gen RPGRIP1L berada <100 bp dari gen FTO. Alel risiko varian gen FTO rs8050136 ini menyebabkan perubahan pengikatan faktor transkripsi *Cut-like Homeobox 1* (CUX1) sehingga menyebabkan penurunan ekspresi gen FTO dan RPGRIP1L di hipotalamus. Penurunan ekspresi FTO dan RPGRIP1L mengakibatkan penurunan sensitivitas leptin, yaitu hormon penekan nafsu makan. Akibatnya

nafsu makan menjadi meningkat sehingga berpengaruh pada peningkatan berat badan.^{6,17}

Perubahan nukleotida *thymine* menjadi *cytosine* pada gen FTO rs1421085 juga diketahui mempengaruhi perubahan ekspresi gen lain yang berdekatan dengan gen FTO, yaitu *Iroquois Homeobox protein 3* (IRX3). Pada intron pertama gen FTO terdapat *enhancer* bagi promotor gen IRX3. Alel C yang merupakan alel risiko pada varian gen FTO rs1421085 menyebabkan terjadinya perubahan motif *AT-Rich Interaction Domain 5B* (ARID5B) sehingga fungsi ARID5B sebagai represor terganggu. Hal ini menyebabkan derepresi *enhancer* poten pada preadiposit sehingga terjadi peningkatan aktivitas promotor gen IRX3, sehingga terjadi peningkatan ekspresi IRX3. Peningkatan ekspresi IRX3 pada diferensiasi awal adiposit akan menurunkan ekspresi gen-gen yang terlibat dalam regulasi termogenesis seperti *Peroxisome Proliferator-activated Receptor γ Coactivator-1 α* (PGC1 α) dan *zinc-finger protein Positive Regulatory Domain Containing 16* (PRDM16), akibatnya terjadi penurunan

ekspresi gen *Uncoupling Protein-1* (UCP-1) yang selanjutnya berujung pada terganggunya pengeluaran energi. Individu yang membawa alel C gen FTO rs1421085 juga mengalami peningkatan deposit sel lemak putih yang diikuti dengan akumulasi trigliserida dan memiliki ukuran sel lemak yang lebih besar.^{5,6,18}

KESIMPULAN

Studi genetika terkait variasi gen FTO dari berbagai populasi diperoleh hasil yang beragam. Perbedaan hasil yang terjadi dapat disebabkan oleh perbedaan populasi, etnis, usia dan jenis kelamin. Berdasarkan hasil studi fungsional, variasi gen FTO meningkatkan akumulasi lemak tubuh melalui interaksi dengan gen lain yang terlibat dalam pengaturan nafsu makan, pengeluaran energi dan diferensiasi sel lemak. Namun mekanisme potensial yang mendasari terjadinya obesitas terkait variasi gen FTO belum sepenuhnya diketahui karena masih terbatasnya informasi yang menjelaskan peran alel risiko pada intron dalam meregulasi transkripsi gen FTO.

DAFTAR PUSTAKA

1. Frayling, T.M., Timpson, N.J., Weedon, M.N., Zeggini, E., Freathy, R.M., Lindgren, C.M. *et al.*, 2007. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 316(5826):889-894.
2. Hotta, K., Nakata, Y., Matsuo, T., Kamohara, S., Kotani, K., Komatsu, R. *et al.*, 2008. Variations in the FTO gene are associated with severe obesity in the Japanese. *J Hum Genet* 53(6):546-553.
3. Li, H., Wu, Y., Loos, R.J., Hu, F.B., Liu, Y., Wang, J. *et al.*, 2008. Variants in the fat mass- and obesity-associated (FTO) gene are not associated with obesity in a Chinese Han population. *Diabetes* 57(1):264-268.
4. Shahid, A., Rana, S., Saeed, S., Imran, M., Afzal, N., Mahmood, S., 2013. Common variant of FTO gene, rs9939609, and obesity in Pakistani females. *Biomed Res Int* 2013:1-7.
5. Claussnitzer, M., Dankel, S.N., Kim, K.H., Quon, G., Meuleman, W., Haugen, C. *et al.*, 2015. FTO obesity variant circuitry and adipocyte browning in humans. *N Engl J Med* 373:895-907.
6. Yang, Q., Xiao, T., Guo, J., Su, Z., 2017. Complex relationship between obesity and the fat mass and obesity locus. *Int J Biol Sci* 13(5):615-662.

7. Peters, T., Ausmeier, K., Dildrop, R., Ruther, U., 2002. The mouse Fused toes (Ft) mutation is the result of a 1.6-Mb deletion including the entire Iroquois B gene cluster. *Mamm Genome* 13(4):186-194.
8. Scuteri, A., Sanna, S., Chen, W., Uda, M., Albai, G., Strait, J., 2007. Genome-wide association scan shows genetic variants in the FTO gene are associated with obesity-related traits. *PLoS Genet* 3(7):115-126.
9. Speakman, J.R., 2015. The 'fat mass and obesity related' (FTO) gene: mechanisms of impact on obesity and energy balance. *Curr Obes Rep* 4:73-91.
10. Loos, R.J., Yeo, G.S., 2014. The bigger picture of FTO—the first GWAS-identified obesity gene. *Nat Rev Endocrinol* 10(1):51-61.
11. Iskandar K., Patria, S.Y., Huriyati, E., Luglio, H.F., Julia, M., Susilowati, R., 2018. Effect of FTO rs9939609 variant on insulin resistance in obese female adolescents. *BMC Res Notes* 11:300-305.
12. Hotta, K., Nakamura, M., Nakamura, T., Matsuo, T., Nakata, Y., Kamohara, S. *et al.*, 2010. Polymorphisms in NRXN3, TFAP2B, MSRA, LYPLAL1, FTO and MC4R and their effect on visceral fat area in the Japanese population. *J Hum Genet* 55:738-742.
13. Gerken, T., Girard, C.A., Tung, Y.L., Webby, C.J., Saudek, V., Hewitson, K.S. *et al.*, 2007. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase. *Science* 318(5855):1469-1472.
14. Zhang, M., Zhang, Y., Ma, J., Guo, F., Cao, Q., Zhang, Y. *et al.*, 2015. The demethylase activity of FTO (fat mass and obesity associated protein) is required for preadipocyte differentiation. *PLoS One* 10(7):1-15.
15. Fawcett, K.A., Barroso, I., 2010. The genetics of obesity: FTO leads the way. *Trends Genet* 26(6):266-274.
16. Fredriksson, R., Hagglund, M., Olszewski, P.K., Stephansson, O., Jacobsson, J.A., Olszewska, A.M. *et al.*, 2008. The obesity gene, FTO, is of ancient origin, up-regulated during food deprivation and expressed in neurons of feeding-related nuclei of the brain. *Endocrinology* 149(5):2062-2071.
17. Stratigopoulos, G., Burnett, L.S., Rausch, R., Gill, R., Penn, D.B., Skowronski, A.A. *et al.*, 2016. Hypomorphism of Fto and Rpgrip1l causes obesity in mice. *J Clin Invest* 126(5):1897-1910.
18. Smemo, S., Tena, J.J., Kim, K., Gamazon, E.R., Sakabe, N.J., Gómez-Marín, C. *et al.*, 2014. Obesity-associated variants within FTO form long-range functional connections with IRX3. *Nature* 507:371-375.